

Perfil epidemiológico de las resistencias a fármacos anti-tuberculosis en el distrito de La Victoria, Lima

Epidemiological profile of resistance to anti-Tuberculosis drugs in the district of La Victoria, Lima

RIVERA LOZADA, Oriana¹; BONILLA ASALDE, César Antonio²

RESUMEN

El Perú es un país con elevada carga de enfermedad tuberculosa y alta prevalencia de sus formas resistentes. El estudio tuvo como finalidad Determinar el perfil epidemiológico de la Resistencia a fármacos antituberculosis en pacientes con TBP FP que son atendidos en los establecimientos de salud del distrito de La Victoria durante el periodo de estudio. Se realizó un estudio observacional de tipo Corte Transversal. Donde se reclutó casos de TBP FP en el distrito La Victoria. Se incluyeron en el análisis 120 casos de los cuales 86 (71.7%) no tenían antecedentes de tratamiento (NT) y 34 (28.3%) tenían antecedentes de tratamiento (AT). 81 fueron varones (67.5%) y 39 mujeres (32.5%). La Resistencia a uno o más medicamentos fue de 21% en los NT y de 41.2% en los AT. La Estreptomycina obtuvo el valor más alto de monoresistencia tanto en casos nuevos como en antes tratados. El patrón MDR se presentó en 35.2% de los AT y 4.6% de los NT. El estudio evidenció que el distrito de La Victoria de la DISA V Lima Ciudad tiene una alta carga de TB MDR inicial, con una alta prevalencia de Resistencia secundaria.

Palabras clave: Tuberculosis, resistencia, fármacos, epidemiología

ABSTRACT

Peru is a country with a high burden of tuberculosis disease and high prevalence of its resistant forms. The purpose of the study was to determine the epidemiological profile of resistance to anti-tuberculosis drugs in patients with PPB-TB who are treated at the health facilities of the district of La Victoria during the study period. An observational cross-sectional study was performed. Where cases of TBP FP were recruited in the La Victoria district. 120 cases were included in the analysis, of which 86 (71.7%) had no history of treatment and 34 (28.3%) had a history of treatment (NT). 81 were men (67.5%) and 39 women (32.5%). Resistance to one or more drugs was 21% in the NT and 41.2% in the TA. Streptomycin obtained the highest value of monoresistance in both new and previously treated cases. The MDR pattern was present in 35.2% of AT and 4.6% of NT.

The study showed that the district of La Victoria DISA V Lima City has a high initial MDR TB burden, with a high prevalence of secondary resistance.

Key words: Tuberculosis, resistance, drugs, epidemiology

¹Universidad César Vallejo

²Hospital Daniel Alcides Carrión - Callao

INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis pulmonar (TBP) es una enfermedad infecto-contagiosa y un problema de Salud Pública en nuestro medio. El Ministerio de Salud del Perú, notifico a la OMS para el año 2015, que la tuberculosis afectó alrededor de 30,000 personas, con una tasa de morbilidad de 105,2 x 100,000 habitantes y una tasa de incidencia de 88 casos x 100,000 habitantes, cobrando la vida de mil personas aproximadamente y notificándose 1,225 casos con TB MDR. El 75 % de las infecciones y muertes por tuberculosis ocurren entre los 15 y los 54 años de edad, siendo este grupo económicamente el más productivo^{1,2}

Esta enfermedad puede complicarse con cronicidad debido a la adquisición de cepas de Micobacterias que ofrezcan resistencia a los fármacos de primera línea, o segunda línea inclusive en algunos casos, lo que se denomina tuberculosis multidrogo-resistente o TBMDR, ya sea esta Primaria (1ª) en aquellos pacientes sin antecedentes de tratamientos previos o Secundaria (2ª) en aquellos pacientes antes tratados.

Nuestro país presenta una de las prevalencias más altas de TBMDR en América y el mundo, en el Estudio de Resistencia a medicamentos anti tuberculosos 2005 – 2006 la MDR primaria fue de 5.3% y MDR secundaria 23.6%.²

La información de la ESN PCT señala que para el año 2015 el 80.6% de los casos de TBMDR de Lima se concentraba en 15 distritos de Lima Metropolitana; siendo las Direcciones de Salud (DISA) que comprenden a los distritos del este y céntricos (DISA Lima Este y DISA Lima Ciudad) los que presentan un mayor porcentaje de estos casos.

En el Perú, los estudios de investigación sobre resistencia a los medicamentos antituberculosos, siguiendo la metodología recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), fueron realizados en los años 1995-96, 1999 y 2005-06, encontrándose los siguientes resultados: 3,4 Con respecto a la resistencia primaria global (RPG) se evidencia un incremento con respecto al primer estudio y el estudio del 2005-2006.

Además, se evidencia un incremento en la Multidrogoresistencia primaria (MDRP), superior al 3%. Se plantea que estos porcentajes de Resistencia Primaria (RP) probablemente correspondan a un acumulado de infecciones con cepas resistentes desde 10 ó 15 años antes y cuya disminución será lenta. Con respecto a la resistencia adquirida global (RAG), hay evidencias de un aumento en la prevalencia del año 1995-96 al año 2005-2006. En tanto, la Multidrogoresistencia adquirida (MDRA) muestra nuevamente un incremento, en la prevalencia de los años estudiados. Esto podría ser un indicador indirecto de la eficiencia en la administración del tratamiento que ocurre en el país.

Para el reconocimiento de paciente en riesgo de ser portador de TBMDR, en nuestro país el Ministerio de Salud (MINSA), a través de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (ESNPCT), ha desarrollado un cuestionario de factores de riesgo para el desarrollo de TBMDR5. Estos factores de riesgo incluyen presencia de enfermedad con inmunocompromiso, infección por VIH (PVV), antecedentes de tratamiento para TB previos, abandonos de tratamientos TB, población privada de libertad (PPL), personal de salud, entre otras. Con este cuestionario simple se busca simplificar la necesidad de búsqueda de población a la cual darle preferencia para la solicitud de PS^{5,6}.

Sin embargo, la OMS recomienda que en aquellos países o regiones que tengan una prevalencia superior al 3%, tal como ocurre en ciertas zonas de Lima, especialmente los distritos pertenecientes a las DISA de Lima Ciudad y Lima Este, se realice PS a todos los pacientes con diagnóstico de TBP, independientemente de la existencia de factores de riesgo reconocidos para TBMDR^{7,8}.

Por lo anterior, consideramos que es importante determinar la prevalencia y el comportamiento de la tendencia de la resistencia a drogas antituberculosis en una zona de alta prevalencia e incidencia de TB y TB MDR de la DISA Lima Ciudad, tal como es el Distrito de La Victoria.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional de tipo Corte Transversal.

LUGAR DEL ESTUDIO

Región: Distrito de La Victoria de la Dirección de Salud V Lima Ciudad.

SUJETO DE ESTUDIO

Se incluyeron en el estudio pacientes de ambos sexos con diagnóstico de tuberculosis pulmonar que cumplieran los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

1. Persona sin antecedentes de tratamiento, con diagnóstico de Tuberculosis pulmonar frotis positivo, admitido en la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de la TB en los

establecimientos de salud seleccionados (Grupo de nunca tratados).

2. Persona con antecedentes de tratamiento (recaída, abandono recuperado y fracasos) con diagnóstico de TB pulmonar Frotis positivo, admitido en la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de la TB en los establecimientos de salud seleccionados. (Grupo antes tratados)
3. Pacientes que acepten voluntariamente ingresar al estudio (consentimiento informado).

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con TB pulmonar cuyas muestras de esputo tengan frotis negativo.

2. Pacientes cuyo cultivo de micobacterias se haya contaminado o no tenga crecimiento.

DETERMINACION DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TECNICA DE MUESTREO

Muestra de estudio

1. Pacientes con TBP FP diagnosticados. El muestreo por intención, al incluir a todos los pacientes frotis positivos de diagnóstico reciente del distrito de La Victoria, hasta completar 120 pacientes. Esta cifra de pacientes representa aproximadamente al 20% de los casos de TBP FP que se reportan en la DISA en el distrito de La Victoria como histórico previo. Los Centros de Salud del Distrito de La Victoria donde se reclutaron las muestras fueron: CS Max Arias Schreiber, CS El Pino, CS San Cosme, CS El Porvenir, CLAS El Pino.

PROCEDIMIENTOS

Se reclutaron pacientes con tuberculosis pulmonar frotis de esputo positivo en los establecimientos de salud del área sujeta del estudio (Centros de Salud del Distrito de La Victoria). Se realizó el reclutamiento hasta alcanzar el Número de muestras establecido (120 muestras).

Los casos nuevos o antes tratados fueron inicialmente definidos directamente del interrogatorio del paciente o su familiar responsable; luego de la entrevista el dato de antecedente de tratamiento fue cotejado con la historia clínica en cada establecimiento de salud. Una vez conocido el resultado de la baciloscopía positiva, se procedió a llenar el un formulario que registra información demográfica del paciente y además información sobre los tratamientos previos (si existieron) e información relacionada a estudios previos de VIH. El Laboratorio de Referencia de Lima Ciudad (LR) procesó los cultivos a cada una de las muestras. Todos cultivos positivos fueron

sometidos a Pruebas de Susceptibilidad. El Personal de Laboratorio llenó la información relacionada con el estudio bacteriológico en el formulario y el Personal del Establecimiento de Salud también realizó la encuesta de Factores de Riesgo a cada uno de los pacientes.

Estudios bacteriológicos

Para el diagnóstico de TBP FP, se emplearon los procedimientos habituales, según las Normas Técnicas. La toma de muestra y envío de la muestra al LR de la DISA Lima Ciudad se coordinó entre la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de la TB y el Laboratorio de Micobacterias del Establecimiento de Salud. Asimismo, se realizó Consejería y se solicitó ELISA VIH a todos los pacientes con diagnóstico de TBP FP en los establecimientos de salud del distrito evaluados. Se aplicó el Cuestionario de Factores de Riesgo de TB MDR a los pacientes incluidos en el estudio.

Fuentes de la información

Mediante una encuesta estructurada se recolectó los datos obtenidos de los expedientes clínicos y tarjetas de tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio. Para Recoger esta información las enfermeras y médicos fueron entrenados para el llenado correcto de los Instrumentos.

Análisis de datos

Se empezó realizando un análisis exploratorio de los datos para determinar la frecuencia de presentación de cada variable y su distribución. En las variables continuas se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión con intervalos de confianza al 95%. Se usó el estadístico Chi Cuadrado para evaluar las diferencias de las proporciones entre grupos donde se consideró un valor de $P < 0,05$ como significativo.

RESULTADOS

Se reclutaron un total de 139 casos de los cuales 19 fueron excluidos por no llegar a obtenerse los resultados de Prueba de susceptibilidad.

Se hizo el análisis sobre un total de 120 casos: - 86 (71.7 %) fueron Nunca Tratados (NT) y 34 (28.3%) fueron Antes Tratados (AT). El 67.5 % de los pacientes fueron de género masculino y la edad

promedio fue de $33 \pm 14,7$ años con un rango de 14-85 años. En 41 pacientes se obtuvo resultados de ELISA para VIH. De los cuales 1 (0.83 %) tuvo serología reactiva para VIH.

La distribución de los casos por Establecimiento de Salud se presenta en la Tabla N° 1.

Tabla 1. Pacientes asignados por Centros de Salud

CENTRO DE SALUD	CASOS NUNCA TRATADOS	CASOS ANTES TRATADOS	TOTAL DE CASOS DEL ESTUDIO
CLAS EL PINO	1	1	2
CS EL PINO	11	6	17
CS EL PORVENIR	13	12	25
CS MAX ARIAS	19	3	22
CS SAN COSME	42	12	54
TOTAL	86	34	120

En el análisis los resultados obtenidos por la aplicación del Cuestionario de actores de Riesgo de TBMDR se tienen los siguientes hallazgos:

- Dos pacientes incluidos en el estudio presentaron Diabetes Mellitus.
- No hubo casos con alguna enfermedad inmunosupresora.
- 27 pacientes (22.5%) tuvo contacto con alguien que recibió tratamiento para TB.
- 14 pacientes (11.67%) tuvo contacto con alguien que falleció de tuberculosis.
- 9 pacientes (7.50%) esta o ha estado en un establecimiento PENAL.
- 2 pacientes (1.67%) es trabajador o estudiante del sector salud.
- 2 pacientes (1.67%) ha presentado recaída dentro de los 6 meses después de haber terminado curado el tratamiento anterior.

En el análisis de los resultados de Prueba de Sensibilidad se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla Nro. 2):

De los 120 casos: 88 casos fueron sensibles a todas las drogas (73.3%), de ellos 68 (56.7 %) fueron en NT y 20 (16.6%) AT. Si analizamos los resultado en los dos grupos tenemos que en el NT (86 en total)

68 fueron pansensibles (79%)

En los AT (34 en total) 20 fueron pan sensibles (58.9%). La prevalencia de tuberculosis MDR en el grupo estudiado fue de 13.3%. En el grupo de NT es decir la resistencia inicial fue de 4.6% y en los AT, resistencia secundaria, de 35.2%.

La prevalencia de cepas pansensibles, la resistencia primaria y adquirida, mono-resistencia, la Multidrogoresistencia y la resistencia combinada a dos o más drogas se presenta en la tabla 2.

• En el grupo de nunca tratados: la Estreptomina fue la droga que registró la mayor prevalencia de resistencia (14 casos - 16.3 %), seguido por Isoniacida (5 casos - 5.81%), Rifampicina (6 casos - 7.0%) y finalmente Etambutol (1 - 1.2%).

• En los pacientes antes tratados la resistencia adquirida fue mayor también a Estreptomina (14 casos - 41.2%), luego Isoniacida (8 casos - 23.5%), Rifampicina (7 casos - 20.6%) y finalmente Etambutol (4 casos - 11.7%)

• La estreptomina obtuvo el valor más alto de monoresistencia tanto en casos nuevos como en antes tratados.

Tabla 2. Prevalencia de Resistencia primaria y adquirida a Drogas Antituberculosis de primera Línea distrito la Victoria, Lima Ciudad

	Resistencia Inicial (N=86)		Resistencia Adquirida (N=34)		
	N	%	N	%	
Sensible a Todas las Drogas	68	79.1	20	58.8	
A una Droga	Isoniacida (H)	5	5.8	8	23.5
	Rifampicina (R)	6	7	7	20.6
	Estreptomina (S)	14	16.3	14	41.2
	Etambutol (E)	1	1.2	4	11.7
	E+S	0	0	0	0
A dos Drogas	H+E	0	0	0	0
	H+R	2	2.3	7	20.6
	H+S	1	1.2	1	2.9
	E+R	1	1.2	0	0
	R+S	2	2.3	3	8.8
A tres Drogas	H+R+E	0	0	0	0
	H+R+S	2	2.3	2	5.9
	H+E+S	0	0	1	2.9
	R+E+S	0	0	0	0
A Cuatro Drogas	H+R+E+S	0	0	3	8.8
Patrón MDR	4	4.6*	12	35.2**	
A Uno o más Medicamentos	18	21	14	41.2	

* Intervalo de Confianza del 95% 4.0-5.6

**Intervalo de confianza del 95% 30.5-42.0

La distribución de la resistencia y Multidrogoresistencia de acuerdo a género se presenta en la tabla Nro. 3. En número absolutos se producen más casos de tuberculosis en el género

masculino; sin embargo, no se encontró diferencia estadística en la proporción de cualquier resistencia o Multidrogoresistencia en cada género.

Tabla 3. Resistencia primaria, adquirida y multidrogo resistencia a drogas antituberculosis según género, Distrito La victoria Lima Ciudad

CONDICION	MASCULINO n=81	FEMENINO n=39	p
Nunca Tratados	55	31	
Alguna Resistencia n (%)	11 (20.0)	7 (22.6)	0.778
MDR INICIAL	3(5.45)	1(3.2)	0.425
Antes Tratados	26	8	
Alguna Resistencia n (%)	10(38.4)	4(50)	0.562
MDR ADQUIRIDA	8(30.8)	4(50.0)	0.695

En la evaluación de la resistencia por grupos etareos: la resistencia en el grupo de los Nunca Tratados se objetiva un mayor número de casos entre los 15 a 34 años, sin significancia estadística. Por el contrario si es importante la MDR inicial en el

grupo de 25 a 54 años. (Ver tabla 4).

En la Resistencia Adquirida la distribución es dispersa en todos los grupos etareos, sin significancia estadística en ninguno de los grupos.

Tabla 4. Resistencia y multidrogo resistencia primaria y resistencia adquirida a Medicamentos antituberculosis por grupos de edad Distrito la Victoria, Lima Ciudad.

Condición	Grupos de Edad							p*
	<15	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	>65	
Nunca Tratados								
Total de pacientes	1	30	27	11	11	3	3	
Resistencia Inicial (%)	0	26.6	26.6	0	18.2	0	33.3	0.51
MDR Inicial %	0	0	3.7	9.1	9.1	33.3	0	0.05
Antes Tratados								
Total de pacientes	0	11	10	7	3	2	1	
Resistencia Adquirida %	0	27.3	70	42.8	33.3	0	0	0.16
MDR Adquirida %	0	45.4	20	28.6	33.3	50	100	

*Prueba de Chi Cuadrado

DISCUSIÓN

La prevalencia de la resistencia a drogas antituberculosas sirve como un indicador del desempeño del Programa Nacional de Control de la TB y provee información útil para definir estrategias terapéuticas locales⁹

En 1993, un primer estudio piloto de resistencia primaria hecho por el Laboratorio de Micobacterias del INS^{3,4}, en 477 pacientes nuevos al tratamiento en Lima, encontró una resistencia primaria de 13,6% y la resistencia por medicamentos Estreptomocina, Isoniacida, Rifampicina y Etambutol de 7,3%, 5,7%, 0,8.% y 0,2% respectivamente.

Después de más de 20 años de aplicación de la Estrategia DOTS en el país, el fenómeno de resistencia se ha incrementado de manera importante en el país. La generación de la resistencia se constituye en un grave problema de salud pública, en el entorno en que la epidemia del VIH SIDA, el incremento de otras enfermedades como la Diabetes, la persistencia de determinantes sociales de la enfermedad y las debilidades estructurales del sistema de salud.

En el Perú la información de los estudios de vigilancia de los años 1996, 1999 y 2005-2006 con la misma metodología propuesta por la OMS permiten establecer la tendencia de la resistencia a los medicamentos antituberculosos en el Perú en los últimos 10 años.

Lima, la capital del Perú concentra el 60% de los casos del país, así mismo el 80% de los casos de TB MDR. El Distrito de La Victoria de la Dirección de Salud V Lima Ciudad se constituye en un singular escenario social y sanitario. Así La Victoria alcanza las más altas tasas de Tuberculosis de la Dirección de Salud.

La situación señalada nos obliga a investigar cómo se da el fenómeno de la resistencia las drogas en esta jurisdicción. Este es el primer estudio con estas características, de focalizar la intervención en un área de alta tasa de TB y TB MDR tal como lo menciona *Bonnet y cols* en su estudio acerca de la necesidad de conocer el comportamiento de la transmisión de la enfermedad entre la población, para reducir la transmisión realizando una detección temprana, manejo adecuado de los casos en zonas de alta prevalencia, como es el distrito de la victoria¹⁰.

Es necesario señalar que en el presente estudio una limitación a destacar es el del cálculo de la N muestral que no necesariamente se ajusta a procedimientos rigurosos para su validez estadística.

Los hallazgos del presente estudio indican la presencia de TB MDR primaria de 4.8%, llama la atención que esta cifra sea menor que los hallazgos del último estudio nacional de resistencias en que la MDR primaria estuvo en los niveles de 5.3%. Por

otro lado los niveles de TB MDR secundaria alcanza el 35%, que son bastante más altos que los hallazgos del último estudio de nacional de resistencia del 2005-2006⁴, que fue de 23.6%.

Es de destacar el hecho que la aparición y ampliación de los fenómenos de resistencia secundaria tiene un componente importante en las debilidades del sistema de salud, y en el caso de Lima Ciudad son un problema vigente la persistencia de los problemas de abandono del tratamiento, fracaso y mortalidad por TB, todo esto contribuye también al incremento de la resistencia secundaria.

Rivera y cols en su estudio mencionan que Existen aún muchas interrogantes sobre las mejores aproximaciones terapéuticas para los pacientes con tuberculosis multidrogorresistente; sin embargo, sobre lo que hay cada vez más consenso, en la necesidad de tratarlos precozmente y evitar los factores de riesgo que contribuyen al fracaso del tratamiento; sugiriendo la necesidad de dirigir los esfuerzos al diagnóstico precoz de los casos de tuberculosis multidrogorresistente, a través de técnicas laboratoriales más efectivas, rápidas y sencillas, además de la administración de tratamiento oportuno de alta eficacia. De no abordarse estos elementos, la sociedad se verá expuesta a una grave situación como es la expansión y la aparición de casos de extremada resistencia a los medicamentos¹¹

Por otro lado es posible especular que los niveles de droga resistencia en La Victoria hayan sido mayores, pues en los últimos años se han implementado actividades sanitarias que han podido mejorar la terapia de la TB en la región (acceso a Pruebas de sensibilidad para la detección de droga resistencia, acceso a medicamentos gratuitos para la TB sensible y para la TB MDR)¹²

La Estreptomocina continúa siendo el medicamento con niveles de resistencia inicial (16.3 en el estudio actual vs. 18.9 del 2005-2006 en NT, y 41.2 vs 29.7 en pacientes AT). Este hallazgo confirma la correcta decisión de la ESN PCT de suspender el uso del Esquema 2 (Categoría II de la OMS) para pacientes antes tratados.¹³

Por otro lado los niveles de resistencia a Etambutol continúan en un nivel bajo 1.2 en NT y 11.7 en AT, sin diferencia significativa respecto al último estudio nacional de resistencias. En este caso la relevancia va en el sentido de la importancia del uso de este medicamento en los esquemas para TB MDR (estandarizados y empíricos). Así como un aumento de los fondos para fortalecer los esfuerzos mundiales de control, la investigación y la promoción.^{14,15}

Dada la metodología establecida para la recolección de muestras no es válido hacer el

análisis de los perfiles de resistencia por establecimiento de salud.

En conclusión El distrito de La Victoria de la DISA Lima Ciudad tiene una alta carga de TB MDR inicial, pero menor que lo obtenido en el nivel nacional en el último estudio de resistencia. Existiendo una alta prevalencia de Resistencia secundaria, siendo la Estreptomicina es la droga con más altos niveles de

resistencia primaria y secundaria. Lo cual hace necesario establecer sistemas de vigilancia de la resistencia en escenarios clave como es este caso es el Distrito de La Victoria; Debe universalizarse la Prueba de sensibilidad a todos los pacientes diagnosticados de TB y fortalecer el sistema de salud en la perspectiva de disminuir la generación de resistencia a los medicamentos (resistencia secundaria).

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud, Global tuberculosis report 2015. disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf. 2015.
2. Organización Panamericana de la Salud. La tuberculosis en la Región de las Américas, Informe Regional 2013. Washington, DC. 2014. Disponible en http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=29808&lang=es.
3. Asencios L, Sanabria H, Díaz S, Vásquez L, Quispe N. Resistência Primaria del Mycobacterium tuberculosis a los medicamentos antituberculosos en El Perú. *Rev Peru Epidemiol*. 1996; 9(2): 40-44.
4. Vigilancia Nacional de la Resistencia a Medicamentos Antituberculosos, Perú 2005-2006. Luis Asencios, Neyda Quispe, Alberto Mendoza-Ticona, Elena Leo, Lucy Vásquez, Oswaldo Jave, César Bonilla. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2009; 26(3): 278.
5. Otero L, Krapp F, Tomatis C, Zamudio C, Mattys F, Gotuzzo E, et al. High Prevalence of Primary Multidrug Resistant Tuberculosis in Persons with No Known Risk Factors. 2011. [accesado 20 de julio 2017]. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/metrics/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0026276.jsessionid=9096940950915395D02367DDBDB1512E>
6. Dalal A, Pawaskar A, DasM, Desai R, Prabhudesai P, Chhajer, et al. Resistance patterns among multidrug-resistant tuberculosis patients in greater metropolitan Mumbai: Trends over time. *PLoS One*. 2015; 10: e0116798. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0116798>.
7. Li N, Liao X, Chen L, Wang J, Liu M, Zhang H. Antibiotic susceptibility patterns of Mycobacterium tuberculosis isolates from Guizhou province of China against antituberculosis drugs. *Microb Drug Resist*. 2015; 21: 292-298. <http://dx.doi.org/10.1089/mdr.2014.0094>.
8. OMS: Manual para el Diagnóstico Bacteriológico de la Tuberculosis (http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/tb-labs-cultivo.pdf).
9. Kempker R, Kipiani M, Mirtschkulava V, Tukvadze N, Magee M, Blumberg H. Acquired drug resistance in Mycobacterium tuberculosis and poor outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:992-1001. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2106.141873>.
10. Bonnet M, Pardini M, Meacci F, Orru G, Yesilkaya H, Jarosz T, et al. Treatment of tuberculosis in a region with high drug resistance: outcomes, drug resistance amplification and re-infection. *PLoS ONE*. 2011; 6: e23081. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0023081>
11. Rivera O, Bonilla CA. Factores asociados a fracaso terapéutico en TBMDR. España: Editorial Académica Española; 2014
12. MINSA. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. Perú: 2013. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. 2013.
13. World Health Organization. The shorter MDR-TB regimen. Fecha de consulta: 20 de Julio de 2017. Disponible en: http://www.who.int/tb/Short_MDR_regimen_factsheet.pdf?ua=1
14. Bastos M, Hussain H, Weyer K, García L, Leimane V, Leung CC, et al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis according to drug susceptibility testing to first and second-line drugs: An individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014; 59: 1364-74. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu619>
15. Dheda K, Gumbo T, Gandhi NR, Murray M, Theron G, Udwadia Z, et al. Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 321-38. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70031-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70031-1)